

3차원 입체조형치료에 의한 아교모세포종의 방사선 선량증가 연구

연세대학교 의과대학 연세암센터*, 방사선종양학교실†, 신경외과학교실†

조재호*† · 이창길*† · 김경주*† · 박진호*† · 이세병*† · 조삼주*†
심수정*† · 윤덕현*† · 장종희*† · 김태곤*† · 김동석*† · 서창욱*†

목 적: 아교모세포종의 방사선치료에서 국소제어율과 생존율을 향상시켜 보고자 3차원 입체조형치료기법을 이용한 방사선선량 증가 연구를 전향적으로 시행하였다.

대상 및 방법: 1997년 1월부터 2002년 7월까지 아교모세포종으로 조직학적 진단이 되고 전신수행도(KPS)가 60 이상으로 수술 후 방사선치료를 받은 환자를 대상으로 하였다. 프로토콜에 따라 전향적으로 연구에 참여한 42명의 고선량군과 후향적 대조군인 33명의 저선량군을 비교 분석하였다. 고선량군은 3차원 입체조형치료법에 의해 63.0~70.2 Gy (중앙값 66 Gy)의 고선량 방사선을 조사받았으며, 저선량군은 2차원 치료방식으로 현재 표준선량으로 여겨지고 있는 59.4 Gy 정도(최소선량 50.4 Gy, 중앙선량 59.4 Gy)의 계획된 방사선치료를 종료할 수 있었던 환자들을 대상으로 하였다. 수술절제범위에 따라 나누어보면 전절제술 30예(40%), 준전절제술 30예(40%), 부분절제술 8예(11%), 그리고 조직생검만 시행된 환자가 7예(9%)였다. 각 환자의 육안종양체적은 CT 혹은 MRI상 수술절제면 및 잔류종양에 의해 정의되었다. 중앙주변 부종은 저선량군에서는 임상표적체적에 포함되었지만, 고선량군에서는 재발양상 및 선량증가에 따른 합병증 증가의 가능성을 고려하여 제외하였다. 환자의 전체 및 무진행생존기간은 수술 받은 날을 기준으로 Kaplan-Meier법으로 산출하였고, 기존 문헌에 보고되고 있는 예후인자들과 각 환자에 조사된 방사선 선량, 표적체적 등이 생존율에 미치는 영향을 Log rank test 및 Cox regression analysis로 분석하였다. 추적관찰을 위해 정기적으로 MRI가 시행되었다.

결 과: 전체환자의 중앙 생존기간 및 무진행 생존기간은 각각 15±1.65, 11±0.95개월이었다. 중앙생존기간은 저선량군 및 고선량군이 각각 14±0.94개월, 21±5.03개월로 고선량군에서 보다 나은 치료성적을 보여주었으며, 중앙 무진행생존기간은 저선량군 10±1.63개월, 고선량군 12±1.59개월이었다. 특히 2년 생존율에 있어서 고선량군은 44.7%로 19.2%인 저선량군에 비해 훨씬 좋은 예후를 보였다. 단변량분석에서 예후에 영향을 미치는 중요인자로는 환자의 나이, 전신수행도, 중앙의 위치, 수술절제범위, 표적체적, 방사선총선량 등이었다. 다변량분석에서 통계적으로 유의한 인자는 환자의 나이(p=0.012), 수술절제범위(p=0.000), 방사선총선량(p=0.049)이었다. 방사선과사과 같은 방사선으로 인한 직접적인 만성합병증은 추적관찰기간 동안 발생하지 않았다.

결 론: 3차원 입체조형치료기법을 통하여 70 Gy까지의 방사선을 부작용 없이 조사할 수 있었고, 근처적 국소요법의 일환으로 방사선 선량증가가 전체 생존기간 및 무진행 생존기간을 향상시킬 수 있을 것으로 기대한다.

핵심용어: 아교모세포종, 방사선치료, 선량증가, 표적체적

서 론

악성뇌교종의 약 85%를 차지하며 성인에서 가장 호발하

이 논문은 2004년 8월 31일 접수하여 2004년 10월 18일 채택되었음.
이 논문은 2004년도 연세대학교 학술연구비의 부분적인 지원에 의하여 이루어진 것임.

책임저자: 서창욱, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel: 02)374-7633, Fax: 02)312-9033
E-mail: cosuh317@yumc.yonsei.ac.kr

는 뇌종양인 아교모세포종은 침윤성 성장을 하기 때문에 육안적 수술전절제술(gross total resection)만으로는 대부분 국소 재발을 경험하게 된다. 수술 후 보조 요법으로 방사선 치료를 추가한 무작위 임상 연구는 수술요법 단독에 비해 병합요법이 분명한 생존율 향상이 있음을 보여주었다.^{1,2)} 하지만, 이러한 수술 및 방사선치료의 병합요법에도 불구하고 아직 예후가 매우 불량하여 중앙생존기간이 10~12개월 정도에 그치고 있다. 수술 및 방사선 병합 치료 후에도 아교모세포종의 주된 치료 실패 부위는 원발 병소이

기 때문에 보다 근치적인 국소치료법이 요구된다.

흔히 방사선치료 측면에서 국소치료의 강화를 위해 방사선 선량을 증가시키는 시도를 하는데, 아교모세포종에서도 방사선 선량증가에 대한 연구가 여러 기관에서 다양한 형태로 시행되었다.^{3~10)} Brain Tumor Study Group³⁾에서 방사선 선량과 생존율의 비례 관계를 처음 보고하였는데, 방사선 치료를 받지 않은 환자들의 중앙생존기간은 18주였으며, 50 Gy, 55 Gy 및 60 Gy의 방사선조사를 받은 환자들이 각각 28주, 36주 및 42주의 중앙생존기간을 보여 방사선 선량과 생존기간에 통계적으로 유의한 비례 관계가 있음을 밝혔다. 하지만, RTOG 7401/EORTC 연구에서는 통상적인 2차원 방사선치료법으로 70 Gy까지 선량을 증가한 군과 60 Gy만을 조사한 군을 비교하였는데,⁴⁾ 방사선 치료에 의한 독성만 증가되고 생존 기간의 증가는 없음을 보고하였다. 방사선 선량 및 치료합병증과 관련하여서 Marks 등¹¹⁾은 55 Gy의 경우 1.5%, 60 Gy의 경우 4%의 방사선뇌피사의 합병증이 있었지만, 60 Gy를 초과하는 선량의 경우 급격한 합병증 발생률 증가가 있음을 보고하였다. 따라서 1.8~2 Gy의 회당 선량으로 악성 교종에 대해 2차원의 통상적인 방사선 치료를 시행할 경우 총 선량은 60 Gy 정도가 적절한 선량으로 인식되었다.

이와 같은 통상적인 방사선치료법의 선량 제한을 극복하고자 여러 기관^{5~10)}에서 이론적인 방사선생물학적 이점을 바탕으로 합병증 발생을 증가시키지 않으면서 총 선량을 올릴 수 있는 과분할조사방식에 의한 아교모세포종의 방사선 치료에 대한 연구를 시행하였다. 하지만, 이들 연구들은 서로 상충되는 결과들을 보고하고 있다. 최근 가장 많은 수의 환자들을 대상으로 무작위임상연구를 시행한 RTOG 83-02 연구에서는 저선량 과분할방사선조사군, 고선량 과분할방사선조사군 및 가속과분할조사의 세 가지 군으로 나누어 그 각각의 생존기간을 비교한 결과 고선량 과분할방사선조사군이 아교모세포종의 생존기간을 통계적으로 유의하게 향상시킴을 보고함으로써 아교모세포종에서 방사선 선량증가가 의미가 있을 수 있음을 주장하였다.¹⁰⁾

상기 언급된 여러 무작위임상연구들에서 방사선치료 표적체적을 살펴볼 경우 가장 최근에 시행되었던 RTOG 83-02 연구에서만 조영증강종양 및 종양주변부종에 2 cm 정도 여유를 둔 부분 뇌조사가 이루어졌고, 그 이전의 거의 모든 연구에서는 전뇌조사가 시행되었다. 1980년대 후반부에 들어서면서 CT와 MRI의 발달과 부검(Autopsy)에 의한 아교모세포종의 재발양상에 관한 연구 등으로 표준적인 방사선치료범위는 과거에 주로 시행되었던 전뇌조사에서 조영증강부위 및 종양주변부종을 포함하여 2~3 cm 정도

의 여유를 두고 치료하는 것으로 바뀌어서 권장되고 있다. 과분할조사 이외에도 근접치료¹²⁾나 정위방사선외수술¹³⁾ 등과 같은 방법으로 방사선 선량증가의 시도가 악성뇌종양에서 있었다. 하지만, 이 치료법들은 종양의 크기와 위치에 따른 제한이 크기 때문에 전체 뇌종양환자의 약 20~30%만 적응증¹⁴⁾이 될 수 있는 한계점이 있다.

최근 방사선치료 영역에는 컴퓨터의 발달과 함께 3차원 입체조형치료법이 도입되어 인체 여러 종양에서 정상 조직에 조사되는 방사선량을 줄이면서 종양 조직에는 보다 높은 선량의 방사선을 조사할 수 있는 여건이 마련되었다.¹⁵⁾ 3차원 입체조형치료는 비동일평면법의 사용을 가능하게 함으로써 보다 다양한 각도에서 방사선조사가 이루어질 수 있게 하며, 뇌종양의 경우 표적체적뿐만 아니라 시신경 교차나 시신경, 안구, 내이 등과 같은 중요정상장기의 위치를 3차원적으로 정확히 확인할 수 있어 보다 부작용이 적은 정확한 치료가 이루어지도록 하는 장점이 있다.

이에 저자들은 방사선 선량증가에 따른 부작용 발생 증가를 고려하여 종양주변 부종 부위는 방사선치료 범위에 포함시키지 않고, 단지 육안종양 혹은 수술절제면에서 1.5 cm의 여유를 두고 임상표적체적으로 정하고, 3차원 입체조형치료설계에 의한 선량증가 연구를 진행하였고 이에 대한 초기 결과를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 환자 및 종양 특성

1997년 1월부터 2002년 7월까지 연세암센터에 내원하여 아교모세포종으로 조직학적 진단이 되고, 60 이상의 전신수행도(KPS), 그리고 적어도 50 Gy 이상의 방사선을 조사 받은 75예가 분석대상이다. 프로토콜에 따라 전향적으로 연구에 참여한 42예의 고선량군 환자와 후향적 대조군 33예의 저선량군 환자로 나누어 비교 분석하였다. 고선량군은 3차원 입체조형치료기법에 의해 63.0~70.2 Gy (중앙값 66 Gy)의 방사선을 조사 받은 군이고, 이에 반해 저선량군은 기존의 2차원 치료방식으로 59.4 Gy 정도(최소선량 50.4 Gy, 중앙선량 59.4 Gy)의 방사선을 조사 받은 환자들을 대상으로 하였다. 3차원 입체조형치료기법은 상용화된 3차원 입체조형치료 계획프로그램(3D-Radiation Therapy Planning Software; PINNACLE[®] or AQ PLAN[®])에 의해 단일 평면의 선량분포만으로 그 치료계획을 평가하는 2차원 계획과는 달리 3차원적 선량평가가 가능했던 경우를 말하며, 표적체적을 적어도 목표선량의 95% 등선량곡선이 포함하도록 처방을 하였다. 3차원 치료계획에서 사용되었던

한 환자당 사용된 조사문수는 3문 이상(3~5문)이었다. 2차원 치료계획은 치료 중심선에서 X-축을 따라 환자의 두부 외형을 떠서 이 한 평면상에서 방사선 선량분포의 평가가 이루어진 것을 말하는데, 기본적으로 두정부조사 및 양측면조사의 3가지 방향 조사를 기본으로 하였다. 3차원 입체조형치료기법에 의해 선량증가 연구를 처음 적용한 시기는 1997년 4월이었고 이후 2002년 7월까지의 환자들을 대상으로 하였으며, 중앙추적관찰기간은 14개월(3~51개월)이었다. 대조군으로서는 2차원 치료계획프로그램 ROCS를 이용하여 치료계획을 수립한 환자들로서 비슷한 시기인 1997년 1월부터 2002년 7월까지의 33명에 대해 치료성적

을 후향적으로 분석하였다. 대조군의 추적관찰기간은 3~57개월(중앙추적관찰기간 14개월)이었다.

전체 대상 환자의 환자 특성 및 종양 특성을 고선량군 및 저선량군으로 나누어서 요약하였다(Table 1). 양 군에서 일반적으로 문헌에 보고되고 있는 아교모세포종의 중요예후인자들의 분포는 차이를 보이지 않았지만, 항암제의 사용은 고선량군이 저선량군에 비해 많았다. 항암제 및 항암제 사용 프로토콜은 다양하였다. 고선량군에서는 15예에서 PCV (Procarbazine 180 mg on D1-10, CCNU 180 mg on D1, VCR 2.0 mg on D1), 2예에서 Taxol, 7예에서 Temodal (250~350 mg on D1~D5)이 사용되었으며, 저선량군에서

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

		High-dose group	Low-dose group	Total	p-value
Age	0~9	0	1	1	0.940
	10~19	2	2	4	
	20~29	3	1	4	
	30~39	5	3	8	
	40~49	6	5	11	
	50~59	13	9	22	
	60~69	12	11	23	
	70~79	1	1	2	
Sex	M	29	16	45	0.965
	F	13	17	30	
KPS*	80~100	13	17	30	0.970
	60~<80	29	16	45	
Multiplicity	Single	37	27	63	0.653
	≥2	5	6	12	
Tumor location	Frontal	7	10	17	0.751
	Parietal	15	8	23	
	Occipital	8	2	10	
	Temporal	7	10	17	
	Thalamic area	4	3	7	
	Other critical area	1	0	1	
Extent of surgery	Total or near total	17 (41%)	13 (39%)	30 (40%)	0.542
	Subtotal	16 (38%)	14 (42%)	30 (40%)	
	Partial	3 (7%)	5 (15%)	8 (11%)	
	Biopsy	6 (14%)	1 (3%)	7 (9%)	
Chemotherapy	Yes	24 (57%)	12 (36%)	36	0.047
	No	18 (43%)	21 (64%)	39	
GTV [†] (cc)	<40	6			
	~<80	18			
	~<150	9			
	~<250	6			
	~<350	3			

*karnofsky performance status, [†] gross tumor volume

Table 2. The Relationship between Target Volume and Dose in High-dose Group

		TD* (f.s [†])	63	64	64.8	66	66.8	68.4	70	70.2
		Pt. No	(1.8)	(2.0)	(1.8)	(2.0)	(1.8)	(1.8)	(2.0)	(1.8)
GTV (cm ³)	<40	6	2			1			2	1
	~<80	18	6		1	5			3	3
	~<150	9	3			2	1		3	
	~<250	6		1		2	1	1	1	
	~<350	3	2							1
CTV (cm ³)	<150	5	1			1			2	1
	~<250	16	5		1	5	1		2	2
	~<350	9	3			2			3	1
	~<450	7	2	1			1	1	2	
	~<550	4	1			2				
	~<650	1	1							

*total dose, † fraction size

는 9예에서 Taxol, 2예에서 FEP (5-FU 1,000 mg/m²×3 days, VP-16 100 mg/m²×3 days, Carboplatin 400 mg/m² on D1), 1예에서 방사선치료 중 weekly vincristine 요법이 시행되었다. 3차원 입체조형치료를 시행한 고선량군 환자들의 경우 각각의 횡단면에 그려진 표적체적들을 방사선치료계획 프로그램 내에서 수치화할 수 있어서, 각 환자의 육안 종양체적(Gross Tumor Volume, 이하 GTV) 및 임상종양체적(Clinical Target Volume, 이하 CTV) 자료를 얻었으며, 종양체적이 환자들의 생존기간에 영향을 미치는지를 분석하였다. 그리고 고선량군 환자에서 63.0~70.2 Gy의 개별환자의 방사선 선량과 GTV 및 CTV 체적 상관 관계를 Table 2에 정리하였다.

2. 방사선치료

1) 표적 체적 결정

대조군인 저선량군에서는 CT나 MRI에서 조영증강이 되는 부위 혹은 수술절제연과 주변 부종을 포함하는 체적을 GTV로 정하고, 이에 2 cm의 여유를 두고 CTV를 정하였으며, 여기에 Set-up 오차 및 penumbra를 고려하여 약 1 cm 정도의 추가 여유를 두어 차폐를 시행하여 1.8 Gy씩 50.4 Gy까지 시행하였다. 이후 조사영역축소법(cone down)으로 GTV에 대해서만 추가적으로 9 Gy를 조사하여 총 59.4 Gy의 방사선을 조사하였다.

고선량군에서는 CTV의 개념이 저선량군과 다소 다르게 설정되었는데, 종양주변 부종 부위를 방사선치료 표적체적에 포함시키지 않고, 단지 육안종양 혹은 수술절제연에만 1.5 cm의 여유를 두고 CTV로 정하고, 여기에 3 mm의 Set-up 오차를 두어 PTV1을 만들고, PTV1의 변연에 적어

도 95% 이상의 방사선이 조사되도록 1.8 혹은 2 Gy씩 50.4 Gy (1.8 Gy fraction) 혹은 46 Gy (2.0 Gy fraction)을 조사한 다음에 조사영역을 축소하여 GTV에 3 mm 여유를 둔 PTV2를 만들고, 여기에 추가 조사를 하여 총선량이 63~70 Gy가 되도록 조사하였다.

대부분의 환자에서 수술 전후로 MRI를 시행하여 CT 단독에 비해서는 보다 정확한 표적체적결정을 하였으며, 특히 수술 후 출혈과 잔류 종양과의 구별을 위해서 수술 후 48시간 이내에 수술 후 MRI를 시행하고자 하였다.

2) 방사선치료기법

저선량군에서 사용되었던 통상적 2차원 치료기법은 종양의 크기가 너무 크고, 반대쪽 뇌반구로 침범하여 양측면빔을 이용한 전뇌조사를 시행한 한 예를 제외하고는 32예에서 양측면조사 및 두정조사의 3문 조사를 시행하였다. 치료조준실에서 환자의 종양의 위치와 형태를 고려하여 눈에 대한 방사선 조사를 피할 수 있는 두정조사야 각도를 설정하고, 이에 맞추어 양측면빔의 콜리메이터를 돌려 치료설계를 하였다. 치료중심선에서 환자의 두부 외형을 떠서 이 한 평면에서 3문 조사에 대한 2차원 치료계획을 ROCS 프로그램으로 진행하였다. 이때, 차폐는 각각의 조사야에서 부분적으로나마 두피를 가리고자 하였다. 양측면 조사야에서 치료 범위 결정은 환자의 CT나 MRI 영상을 치료설계필름에 투영하여 종양의 외연을 그려서 최외각 변연에 대해 일정한 여유를 두고 차폐를 하였고, 두정조사야에서는 치료테이블과 갠트리 각도의 제한 때문에 치료설계필름을 정확한 각도에서 얻을 수가 없지만, 측면 치료설계필름에서 얻어진 Y-field의 정보와 환자의 CT나 MRI 영상을 참조하여 충분한 여유(generous margin)을 두

고 차폐를 하였는데, 이는 양측면빔만 조사하는 방식의 방사선치료기법에 비해서는 표적체적을 세밀하게 관찰하여 빠지지 않게 치료할 수 있다는 전제하에서 훨씬 나은 방사선 선량 분포를 보여 3차원 입체조형치료의 일반화 바로 전단계에서는 정상조직, 특히 반대쪽 뇌에 대한 불필요한 방사선을 크게 줄일 수 있어 매우 유용하였다.

고선량군에서 적용되었던 3차원 입체조형방사선치료 기법은 2차원 기법에서처럼 환자의 CT나 MRI 영상을 치료 계획필름으로 옮겨야 하는 번거로움과 부정확성을 없애고, 3 mm 간격으로 촬영된 Simulation CT 이미지의 각각의 횡단면에서 직접 표적체적을 그림으로써 보다 정확한 표적체적 설정이 이루어졌고, 이는 두정부조사야 같은 비동일평면빔에서 표적체적에 대한 차폐가 정확해지는 장점을 지녔다. 또한 컴퓨터 내에서 여러 가지 가상치료계획을 통하여 여러 개의 비동일평면빔의 설정도 가능하여 43예 중 8예는 4개 이상의 조사야와 다양한 비동일평면빔(non-coplanar beam)을 이용하여 치료계획을 하여 조사하였고, 나머지 35예는 양측면조사 및 두정부조사를 이용하는 3분 조사를 시행하였다.

3. 추적관찰 및 생존율 통계 분석

질병의 국소 진행 여부 확인을 위해서 수술 및 방사선치료 후 정기적으로 MRI를 시행하여 추적관찰을 하였다. 재발 양상은 방사선치료 조사야와 연관하여 크게 3가지 양상, 즉 원발 병소 및 변연에서 재발한 치료조사야 내 실패, 치료조사야 외 실패, 뇌척수전이에 의한 실패로 나누어 분석하였다. 환자의 전체 및 무진행 생존기간은 수술 받은 날을 기준으로 Kaplan-Meier법으로 산출하였고, 기존 문헌에 보고되고 있는 예후 인자들과 각 환자에 조사된 방사선

선량, 표적체적 등이 생존율에 미치는 영향을 Log rank test 및 Cox regression analysis로 분석하였다.

결 과

1. 생존율 분석

전체 대상 환자의 1년 및 2년 생존율은 각각 64.1%, 31.7%였으며, 중앙 생존기간은 15±1.65개월이었다. 고선량군 및 저선량군으로 나누어 분석해 보면, 고선량군의 1년 및 2년 생존율은 각각 66.6% 및 44.7%였으며, 저선량군의 1년 및 2년 생존율은 각각 61.8% 및 19.2%였다. 고선량군의 생존율이 저선량군에 비해 1년까지는 큰 차이를 보이지 않았지만, 2년 생존율에 있어서는 통계적으로 유의하게 높았다(p=0.028). 중앙생존기간은 저선량군은 14±0.94개월이었으며, 고선량군은 21±5.03개월이었다(Fig. 1).

무진행 생존기간을 고선량군 및 저선량군에 대해서 분석하였는데, 고선량군에서 1년 및 2년 무진행 생존기간이 각각 45.3% 및 12.1%였으며, 저선량군의 1년 및 2년 무진행 생존기간은 각각 24.6% 및 3.5%로 고선량군이 훨씬 높았다(p=0.031). 무진행 중앙생존기간도 저선량군 10±1.63개월, 고선량군 12±1.59개월로 고선량군에서 유의한 향상을 보였다. 전체 생존율에 있어서 고선량군 및 저선량군의 1년 생존율이 66.6% 및 61.8%로 비슷하였고, 2년 생존율에 있어서 큰 차이를 보인 반면, 무진행 생존기간은 추적관찰 기간 1년부터 이미 큰 차이를 보였는데, 저선량군 및 고선량군이 각각 70% 및 55%의 대상 환자의 질병 진행 소견을 보였다(Fig. 2).

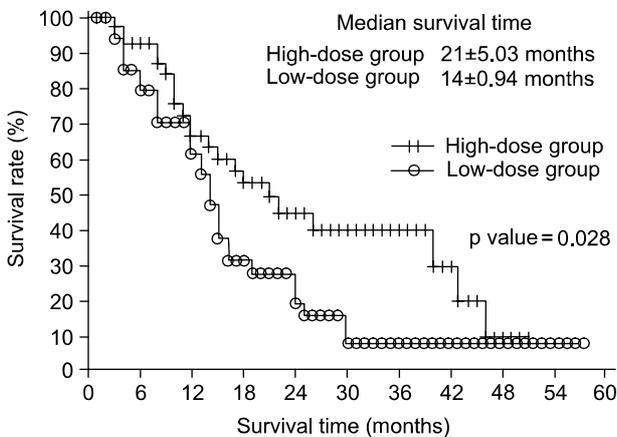


Fig. 1. Actuarial overall survival.

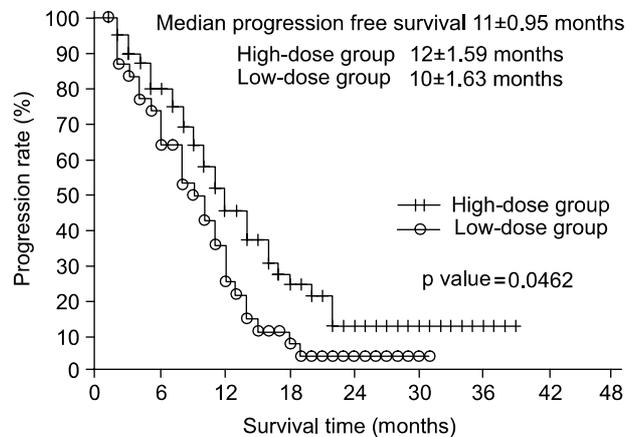


Fig. 2. Progression free survival.

Table 3. Recurrence Analysis

	No. of patients
Progression	60
No progression	12
Unevaluable	3

Table 4. Patterns of Failure

	High-dose group	Low-dose group	Total
Primary tumor bed & its margin	28 (87.5%)	23 (82.1%)	51 (85.0%)
Out field brain	2 (6.3%)	3 (10.7%)	5 (8.3%)
CSF (leptomeningeal seeding)	6 (18.8%)	5 (17.9%)	11 (18.3%)
Combined	4 (12.5%)	1 (3.6%)	5 (8.3%)
No	8 (19.0%)	4 (12.1%)	12 (16.0%)

2. 재발양상분석

전체 대상 환자 75예 중 국소재발 양상을 진단영상을 통해서 확인하기가 힘들었던 경우가 3예 있었으며, 이를 제외한 72예 중 12예가 방사선치료 후 추적관찰 기간 동안 질병진행 소견이 발견되지 않았으며, 나머지 60예의 환자들에서 질병진행 소견이 관찰되었다(Table 3). 앞서 언급한 대로 재발 양상은 크게 세 가지, 즉 방사선치료 조사야 내 재발, 방사선치료 조사야 외 재발, 뇌척수전이 등으로 나누어 분석하였다(Table 4). 원발 병소 및 종양 변연 부위 재발, 즉 방사선치료 조사야 내 재발은 전체적으로 85.0% (51예)였다. 고선량군 및 저선량군으로 나누어 분석해보니, 각각 87.5%와 82.1%로 거의 차이를 보이지 않았다. 방사선 선량 증가는 재발양상의 변화를 초래하지는 않았다. 따라서 본 연구에서 보여지는 고선량군에서의 생존율 증가는 재발 양상의 변화를 통해서 이루어진 것이 아니고, 질병진행 기간을 연장함으로써 얻어진 결과임을 유추할 수 있었다.

3. 예후인자분석

전체 환자를 대상으로 시행한 단변량분석에서 예후에 영향을 미치는 중요인자로는 환자의 나이, 전신수행도, 종양의 위치, 수술절제범위 및 방사선 총 선량 등이었다. 반면에 성별, 다발성 병변, 항암제 사용 여부, 항암제의 종류 등은 통계적 유의성을 얻지 못했다. 고선량군 및 저선량군의 각 그룹별 단변량분석 결과 예후인자가 전체 환자를 대

Table 5. Prognostic Factors

		TTP*	OS†
Univariate analysis	Age	0.0000	0.0003
	Sex	0.8114	0.9499
	KPS	0.0040	0.1098
	Tumor location	0.0005	0.0000
	Multiplicity	0.9016	0.9016
	Extent of surgery	0.0001	0.0000
	Total dose (each)	0.0000	0.0020
	Total dose (group: 2D vs 3D)	0.0277	0.0313
	Chemotherapy (CTx)	0.2240	0.2216
	CTx regimen	0.5587	0.5307
Multivariate analysis	Age	0.012	0.001
	KPS	0.135	0.690
	Tumor location	0.465	0.421
	Extent of surgery	0.000	0.000
	Total dose (group: 2D vs 3D)	0.049	0.025

*time to tumor progression, † actuarial overall survival

상으로 한 예후인자 분석과 같은 결과를 보였으며, 단지 매 환자마다 종양체적 정보를 얻을 수 있었던 고선량군 환자들에서 종양체적도 강한 예후인자임을 알 수 있었다. 저선량군 및 고선량군의 각각의 세부 그룹 분석에서도 마찬가지로 성별, 다발성 병변, 항암제의 사용 유무 및 항암제의 종류 등이 생존기간에 미치는 영향은 통계적으로 의미가 없었다. 단변량 분석에서 예후 인자로 작용했던 변수들을 묶어서 상호 다른 예후 인자의 영향을 배제하기 위한 다변량분석을 시행하였는데, 종양의 위치 및 환자의 전신수행도는 통계적 유의성을 얻지 못한 반면, 환자의 나이, 수술절제범위 및 방사선 선량은 독립적인 예후인자로 작용하고 있음을 확인하였다. 3차원입체조형치료를 시행한 고선량군에서는 환자마다 GTV (육안종양체적), CTV (임상종양체적)에 대한 정보를 얻을 수 있어서 이 군에 대해서만 각 환자의 종양체적이 예후에 미치는 영향을 분석해 보았다. 단변량분석에서 GTV, CTV 모두 통계적으로 유의한 예후인자였으며, 다변량분석에서는 GTV만 의미 있는 인자로 나왔다(Table 5).

4. 방사선치료와 연관된 합병증

본원 의무기록과 자료를 통해서 해당 임상과의 외래기록 및 입원기록을 살펴보았으며, 추적관찰 시에 촬영된 MRI 등의 진단 영상 기록을 매 환자에서 확인하여 본 결과 방사선괴사와 같은 방사선에 의한 직접적인 만성합병증은 현재까지의 추적관찰기간 동안 발견할 수 없었다.

고안 및 결론

3차원 입체조형치료에 의한 아교모세포종의 방사선치료 선량증가에 관한 본 연구는 초기 결과로 통상분할조사선량인 2 Gy씩 총 선량 70 Gy가 부작용을 증가시키지 않으면서, 전체생존율 및 무진행 생존기간을 유의하게 향상시킴을 보여주어 향후 보다 활발한 임상 적용의 토대를 제공할 수 있었다.

본 연구에서 아교모세포종 환자의 생존기간에 영향을 미치는 예후인자들은 기존 문헌에서의 보고들과 대개 일치하여, 단변량 분석에서는 환자의 나이, 전신수행도, 종양의 위치, 수술 범위, 방사선 선량 등이 생존기간에 유의한 영향을 미치는 예후 인자였으며, 이 가운데 환자의 나이, 수술 범위, 방사선 선량이 다변량 분석에서도 통계적으로 의미 있는 예후인자였다. 하지만, 전신수행도는 다변량 분석상 통계적 유의성을 얻지 못했다. 아교모세포종의 예후 인자에 관한 많은 연구에서 전신수행도는 거의 일관되게 중요한 예후 인자로 꼽히고 있으나,¹⁶⁻¹⁹⁾ 그 자료들의 해석에는 주의해야 할 점이 있다. 대상 환자들이 10 정도의 낮은 KPS 수치를 가진 환자들을 포함한 연구들이 있는 반면 60 혹은 70 이상의 환자들만을 대상으로 한 연구들도 있으며, KPS (Karnofsky Performance Status) 점수 산정 시점이 진단 당시, 수술 후 혹은 방사선치료 직전 등^{4,18,20)} 다양하다. 본 연구에서는 방사선 선량증가 연구의 목적에 부합하기 위해서 대상 환자군을 KPS 60 이상의 환자로 제한하였으며, KPS 점수 산정 시점을 방사선치료 직전으로 하였고, 이와 더불어 KPS 점수 산정에 있어서 일부 개입될 수 있는 주관성, 통계적 유의성을 얻기에는 충분하지 않은 환자 수 등으로 인하여 전신수행도가 단변량분석에서는 의미가 있으나, 다변량분석에서는 통계적 유의성이 떨어지는 인자로 나온 것으로 생각한다.

아교모세포종에 대한 선량증가 연구는 서론에서 언급되었듯이 다양한 형태로 진행되었다. 일부의 연구에서는 방사선조사 범위를 전뇌로 하면서 선량증가를 시도하여 방사선치료와 연관된 독성의 증가로 생존율의 증가를 얻지 못하였고, 일부에서는 방사선 조사 범위를 줄여서 선량 증가를 시도하였지만 생존율의 향상을 얻지 못했다. 하지만, 본 연구와 과분할방사선조사를 통한 선량 증가 연구를 시행했던 RTOG 83-02 연구에서는 선량증가군이 아교모세포종의 생존기간을 통계적으로 유의하게 향상시킴을 보고하고 있다.¹⁰⁾ 이와 같이 보고 기관마다 다른 결과를 보고하고 있으므로, 현재 표준으로 여겨지고 있는 60 Gy의 방사선

선량보다 증가된 방사선 선량이 아교모세포종 환자의 전체 생존기간 혹은 무진행 생존기간을 과연 증가시킬 수 있을지에 관해서는 판단을 하기가 쉽지 않은 상황이다. 하지만, Brain Tumor Study Group³⁾에서 보여준 뚜렷한 선량-반응 관계를 고려하면, 부작용을 증가시키지 않는 범위 내에서 방사선 선량증가에 대한 연구가 계속 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 고선량군이 저선량군에 비해 생존기간 및 무진행 생존기간이 향상되었음을 보여주었는데, 통계분석에서는 밝혀지지 않았지만 방사선 선량 증가 이외에 영향을 줄 수 있는 인자로 정확한 표적체적 설정과 항암화확요법을 생각해 볼 수 있었다. 저선량군에서는 표적체적을 CT나 MRI 영상을 참고하여 이차원 모의치료사진에 다시 그려서 이에 대해 여유를 두고 차폐를 하였고, 특히 두정 조사(vertex beam)에서는 실제 3차원적인 모양의 재현이 어려워서 표적체적의 정확성이 한계가 있었으나, 고선량군에서는 MRI를 CT에 융합시키거나 참조하면서 3차원 입체조형프로그램에 올려진 CT 영상의 매 횡단면에 직접 표적체적을 그림으로써 두정 조사를 포함한 각각의 방향에서 보다 정확한 조사가 이루어질 수 있었다고 생각한다. 이의 증명을 위해서는 방사선조사야 내 재발과 방사선조사야 경계 부위 재발을 철저히 분석할 필요가 있으나, 재발 종양이 조사야 내와 경계에 걸쳐 있는 경우도 많아 분석이 용이하지 않았다. 즉, 조사야 경계에서 재발하여 조사야내로 진행된 재발 종양인지, 조사야 내에서 조사야 경계로 진행된 재발 종양인지 구분이 어려웠다. 하지만, 결과적으로 표적체적의 정확한 설정이 방사선조사야 경계 부위의 종양에 대한 충분한 방사선조사를 통해 전체적으로 질병 진행 시기를 늦추는데 역할을 했을 가능성도 배제할 수 없다고 생각된다. 두 번째 인자로서 항암제의 사용에 관해서 보면 저선량군에서는 36%의 환자가, 고선량군에서는 57%의 환자가 항암제를 사용하여 두 군 간의 분포상 의미있는 차이를 보이고 있다. 하지만, 항암제의 사용 및 항암제의 종류는 저선량군, 고선량군 및 전체환자로 세분하여 시행했던 통계분석 모두에서 유의하지 않은 것으로 나타났는데, 항암제가 생존기간을 증가시킬 수도 있다는 다른 연구 보고들을 고려할 때 환자 수가 적어 통계적으로 유의한 수치로 나타나지는 않았지만 적게나마 영향을 미쳤을 가능성도 배제할 수 없다고 본다.

아교모세포종 혹은 이를 포함하는 악성뇌교종의 방사선치료 후 재발 양상에 관한 문헌 보고들은 한결같이 대부분의 재발 부위가 원발병소임을 밝히고 있다.²¹⁻²⁷⁾ 1980년에 Hochberg 등²¹⁾은 전뇌조사 후 CT를 분석해서 단지 3%만이 원발종양의 2 cm 밖에서 재발하였음을 보고하였다. Garden

등²²⁾은 53명의 악성뇌교종 환자에 대해 원발종양에 3 cm 여유를 두고 66 Gy의 방사선을 조사한 후 첫 재발 양상은 항상 원발 부위라고 밝혔다. 최근에 Michigan 대학²³⁾에서는 악성뇌교종에 대해 3차원 입체조형치료법으로 90 Gy까지의 방사선 선량증가 연구를 시행한 결과를 보고하였는데, 재발 종양의 95%가 고선량 영역인 경우 central failure, 80~95%인 경우는 in-field failure, 20~80%인 경우는 marginal failure, 20% 이하인 경우를 distant failure로 정의하여서 재발양상을 분석한 결과 78% (13/23)가 central, 13% (3/23)가 in-field, 9% (2/23)가 marginal, 0%가 distant failure였다고 보고하였다. 이들은 90 Gy까지의 고선량 방사선에도 심각한 부작용은 없었으나, 생존율 증가도 없어 국소방사선 치료를 보다 더 강화해야 한다고 주장하였다. 금번 본 기관에서의 3차원 입체조형치료를 통한 선량증가 연구에서도 다른 기관의 결과와 유사하게 대부분의 치료 실패는 원발 부위였으며, 선량을 증가시킨 군에서의 원발 부위 재발률이 저선량군과 거의 차이가 없었다. 하지만, 본 연구는 3차원 입체조형치료를 통한 선량증가가 전체생존율 및 중앙생존기간을 향상시킨다는 결과를 보여주는데, 이는 원발부위 재발을 및 양상을 변화시킨 것이 아니라 무진행생존기간의 증가, 즉 원발 병소 및 경계 부위에서 질병의 진행을 늦춤으로써 생존기간의 연장을 가져다 준 결과라고 생각된다.

이와 같이 통상분할 방사선치료 혹은 과분할 방사선치료에 의한 총 선량증가는 표준선량에 비해 큰 차이가 없는 원발병소재발을 보이므로 저자들은 Simultaneous Integrated Boost (SIB) 기법에 의한 세기조절방사선치료가 하나의 대안이 될 수 있다고 생각한다. 이 제안은 아교모세포종의 방사선에 대한 생물학적 반응 특성과 세기조절방사선치료의 우수한 선량 분포 두 가지에 근거를 두고 있다. 아직 임상에서 악성교종의 α/β ratio에 대해서 보고된 바는 없지만, in vitro 생존율 곡선상 낮은 α/β ratio를 의미하는 large shoulder 소견을 보여준다.²⁸⁾ α/β ratio가 낮은 경우는 이론적으로 방사선 분할 선량이 클 경우에 보다 효과적인 것으로 알려져 있다.^{29,30)} Hasegawa 등³¹⁾은 악성교종의 동물 모델에서 이식종양에 대한 소분할방사선치료(hypofractionated radiotherapy, 20 Gy/4 fr)가 통상분할치료보다 긴 중앙성장억제를 보여주었음을 보고하였고, 임상연구에서도 Tamura³²⁾ 및 Kapp³³⁾ 등은 소분할선량치료가 통상분할치료보다 다소 나은 생존기간을 보임을 보고 한 적이 있다. 하지만, 일반적으로 총 방사선량과 분할선량이 높을 경우 정상조직의 합병증을 크게 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. Tamura 등³²⁾의 보고에 의하면 소분할방사선치료(40 Gy/8 fr)를 받은 환자들의 사후부검에서 주변정상 뇌

GTV 2.5 Gy/fr x 28 fr = 70 Gy (BED_{10Gy} = 87.5)
 CTV 2.0 Gy/fr x 28 fr = 50.4 Gy (BED_{10Gy} = 59.5)

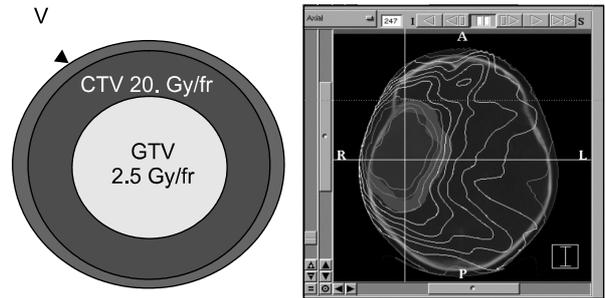


Fig. 3. Future plan: differential prescription of fractional dose.

조직에 상당한 괴사영역이 있었음을 밝히고 있으며, RTOG 83-02 연구¹⁰⁾는 고선량방사선조사에 따르는 뇌괴사가 19%에서 관찰되었음을 보고하였다. 따라서, 아교모세포종의 낮은 α/β ratio를 극복하기 위해서 분할 선량을 높일 경우에 예상되는 높은 합병증 때문에 3차원 입체조형치료를 포함한 통상적인 방사선치료법은 부작용에 대한 부담으로 한계를 가지게 된다. 그래서, 육안종양체적과 임상종양체적 사이에 방사선선량 경사를 급격하게 구현할 수 있으며, 결과적으로 정상조직의 방사선조사 선량을 낮게 유지하면서, 육안종양 혹은 수술절제면에 높은 분할 선량 및 총선량의 방사선을 조사할 수 있는 세기조절방사선치료가 대안이 될 수 있다고 여겨진다. SIB는 분할선량의 증가와 GTV 및 CTV 사이의 급격한 선량 경사에다가 전체 방사선 치료 기간(overall treatment time)을 줄일 수 있는 효과를 가져다 줄 수 있을 것으로 생각된다(Fig. 3).

결론적으로, 기존치료법에 비해 정상뇌조직에 대한 방사선을 크게 줄일 수 있는 3차원 입체조형치료기법을 통하여 250 cc 정도의 육안종양체적에 70 Gy 정도까지의 방사선을 부작용 없이 조사할 수 있었으며, 아직은 비교적 짧은 추적관찰기간의 연구 결과이지만, 근치적 국소요법의 일환으로 방사선 선량증가가 전체생존기간 및 무진행생존기간을 증가시킬 수 있을 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol 1978;17:475-484
2. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 1978;49: 333-343

3. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1725-1731
4. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983;52:997-1007
5. Simpson WJ, Platts ME. Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:639-644
6. Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Platts ME. Malignant astrocytoma: hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 1982;50:2301-2306
7. Shin KH, Muller PJ, Geggie PH. Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. *Cancer* 1983;52:2040-2043
8. Shin KH, Urtasun RC, Fulton D, et al. Multiple daily fractionated radiation therapy and misonidazole in the management of malignant astrocytoma. A preliminary report. *Cancer* 1985;56:758-760
9. Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1389-1396
10. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, et al. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. *Cancer* 1996;77:1535-1543
11. Marks JE, Wong J. The risk of cerebral radionecrosis in relation to dose, time and fractionation. A follow-up study. *Prog Exp Tumor Res* 1985;29:210-218
12. Loeffler JS, Alexander E 3rd, Hochberg FH, et al. Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1455-62
13. Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:541-549
14. Scally LT, Lin C, Beriwal S, Brady LW. Brain, Brain Stem, and Cerebellum. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co. 1992:97-113
15. Purdy JA. 3D treatment planning and intensity-modulated radiation therapy. *Oncology (Huntingt)* 1999;13:155-168
16. Jeremic B, Grujicic D, Antunovic V, Djuric L, Shibamoto Y. Accelerated hyperfractionated radiation therapy for malignant glioma. A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1995; 18:449-453
17. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704-710
18. Kinsella TJ, Collins J, Rowland J, et al. Pharmacology and phase I/II study of continuous intravenous infusions of iododeoxyuridine and hyperfractionated radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 1988;6:871-879
19. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988;22: 465-473
20. Andreou J, George AE, Wise A, et al. CT prognostic criteria of survival after malignant glioma surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1983;4:488-490
21. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907-911
22. Garden AS, Maor MH, Yung WK, et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 1991;20:99-110
23. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635-1642
24. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:79-88
25. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1405-1409
26. Chang SK, Suh CO, Lee SW, Keum KC, Kim GE. Analysis of prognostic factors in glioblastoma multiforme. *J Kor Soc Ther Radiol Oncol* 1996;14:181-189
27. Cho H, Choi Y. Optimal radiation therapy field for malignant astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Kor Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:199-205
28. Raaphorst GP, Feeley MM, Da Silva VF, Danjoux CE, Gerig LH. A comparison of heat and radiation sensitivity of three human glioma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:615-622
29. Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989;16: 169-182
30. Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:6-13
31. Hasegawa M, Niibe H, Mitsuhashi N, et al. Hyperfractionated and hypofractionated radiation therapy for human malignant glioma xenograft in nude mice. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:879-884
32. Tamura M, Nakamura M, Kunimine H, Ono N, Zama A, Hayakawa K, Niibe H. Large dose fraction radiotherapy in

the treatment of glioblastoma. J Neurooncol 1989;7:113-119
33. Kapp DS, Wagner FC, Lawrence R. Glioblastoma multi-

forme: treatment by large dose fraction irradiation and
metronidazole. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:351-345

Abstract

Radiation Dose-escalation Trial for Glioblastomas with 3D-conformal Radiotherapy

Jae Ho Cho^{*†}, Chang Geol Lee^{*†}, Kyoung Ju Kim^{*†}, Jino Bak^{*†}, Se Byeoung Lee^{*†},
Sam Ju Cho^{*†}, Su Jung Shim^{*†}, Dok Hyun Yoon^{*†}, Jong Hee Chang[‡],
Tae Gon Kim[‡], Dong Suk Kim[‡] and Chang Ok Suh^{*†}

Departments of [†] Radiation Oncology and [‡] Neurosurgery,
*Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effects of radiation dose-escalation on the treatment outcome, complications and the other prognostic variables for glioblastoma patients treated with 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT).

Materials and Methods: Between Jan 1997 and July 2002, a total of 75 patients with histologically proven diagnosis of glioblastoma were analyzed. The patients who had a Karnofsky Performance Score (KPS) of 60 or higher, and received at least 50 Gy of radiation to the tumor bed were eligible. All the patients were divided into two arms; Arm 1, the high-dose group was enrolled prospectively, and Arm 2, the low-dose group served as a retrospective control. Arm 1 patients received 63~70 Gy (Median 66 Gy, fraction size 1.8~2 Gy) with 3D-conformal radiotherapy, and Arm 2 received 59.4 Gy or less (Median 59.4 Gy, fraction size 1.8 Gy) with 2D-conventional radiotherapy. The Gross Tumor Volume (GTV) was defined by the surgical margin and the residual gross tumor on a contrast enhanced MRI. Surrounding edema was not included in the Clinical Target Volume (CTV) in Arm 1, so as to reduce the risk of late radiation associated complications; whereas as in Arm 2 it was included. The overall survival and progression free survival times were calculated from the date of surgery using the Kaplan-Meier method. The time to progression was measured with serial neurologic examinations and MRI or CT scans after RT completion. Acute and late toxicities were evaluated using the Radiation Therapy Oncology Group neurotoxicity scores.

Results: During the relatively short follow up period of 14 months, the median overall survival and progression free survival times were 15±1.65 and 11±0.95 months, respectively. There was a significantly longer survival time for the Arm 1 patients compared to those in Arm 2 (p=0.028). For Arm 1 patients, the median survival and progression free survival times were 21±5.03 and 12±1.59 months, respectively, while for Arm 2 patients they were 14±0.94 and 10±1.63 months, respectively. Especially in terms of the 2-year survival rate, the high-dose group showed a much better survival time than the low-dose group; 44.7% versus 19.2%. Upon univariate analyses, age, performance status, location of tumor, extent of surgery, tumor volume and radiation dose group were significant factors for survival. Multivariate analyses confirmed that the impact of radiation dose on survival was independent of age, performance status, extent of surgery and target volume. During the follow-up period, complications related directly with radiation, such as radionecrosis, has not been identified.

Conclusion: Using 3D-conformal radiotherapy, which is able to reduce the radiation dose to normal tissues compared to 2D-conventional treatment, up to 70 Gy of radiation could be delivered to the GTV without significant toxicity. As an approach to intensify local treatment, the radiation dose escalation through 3D-CRT can be expected to increase the overall and progression free survival times for patients with glioblastomas.

Key Words: Glioblastoma, 3D-CRT, Dose escalation, Target volume